

**THÈSE** **626**  
**POUR LE**  
**DOCTORAT EN MÉDECINE**

*(Diplôme d'État)*

PAR

**Herry GABÈS**

*Né le 8 Octobre 1904, à Galatz (Roumanie)*

---

**Contribution à l'Étude de l'étiologie**  
**de la Stomatite Bismuthique**  
**Son rapport avec l'Insuffisance Rénale**

---

*Président : M. GOUGEROT, Professeur.*

---

LES ÉDITIONS VÉGA  
175, Boulevard Saint-Germain, 175  
PARIS (6<sup>e</sup>)

1935

222

**THÈSE**  
**POUR LE**  
**DOCTORAT EN MÉDECINE**

*(Diplôme d'État)*

PAR

**Herry GABÈS**

*Né le 8 Octobre 1904, à Galatz (Roumanie)*

---

**Contribution à l'Étude de l'étiologie**  
**de la Stomatite Bismuthique**  
**Son rapport avec l'Insuffisance Rénale**

---

*Président : M. GOUGEROT, Professeur.*

---

LES ÉDITIONS VÉGA  
175, Boulevard Saint-Germain, 175  
PARIS (6<sup>e</sup>)

1935



# FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

---

LE DOYEN. . . . . M. ROUSSY.

## I. — PROFESSEURS

MM.

|                                                   |                    |
|---------------------------------------------------|--------------------|
| Anatomie .....                                    | ROUVIÈRE.          |
| Physiologie .....                                 | BINET.             |
| Physique médicale .....                           | STROHL.            |
| Chimie médicale .....                             | DESGREZ.           |
| Bactériologie. ....                               | DEBRÉ.             |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale..... | BRUMPT.            |
| Pathologie médicale et générale .....             | BAUDOUIN.          |
| Pathologie chirurgicale .....                     | CHEVASSU.          |
| Anatomie pathologique .....                       | ROUSSY.            |
| Histologie .....                                  | CHAMPY.            |
| Pharmacologie et matière médicale.....            | TIFFENEAU.         |
| Thérapeutique .....                               | HARVIER.           |
| Hygiène et médecine préventive .....              | TANON.             |
| Médecine légale.....                              | BALTHAZARD.        |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie.....   | LAIGNEL-LAVASTINE. |
| Pathologie expérimentale et comparée.....         | FIESSINGER.        |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie.....     | Maurice VILLARET   |

|                                                                       |                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Clinique médicale .....                                               | LOEPER.<br>CARNOT.<br>CLERC.<br>Marcel LABBÉ.           |
| Hygiène et clinique de la première enfance.....                       | LÈREBOULLET.                                            |
| Clinique des maladies des enfants.....                                | NOBÉCOURT.                                              |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de<br>l'encéphale..... | H. CLAUDE.                                              |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..                     | GOUGEROT.                                               |
| Clinique des maladies du système nerveux.....                         | GUILLAIN.                                               |
| Clinique des maladies infectieuses.....                               | LEMIERRE.                                               |
| Clinique chirurgicale .....                                           | CUNÉO.<br>GOSSET.<br>GRÉGOIRE.<br>LENORMANT.            |
| Clinique ophtalmologique .....                                        | TERRIEN.                                                |
| Clinique urologique.....                                              | MARION.                                                 |
| Clinique d'accouchements .....                                        | BRINDEAU.<br>COUVELAIRE.<br>JEANNIN.                    |
| Clinique gynécologique .....                                          | PROUST.                                                 |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....                    | OMBRÉDANNE.                                             |
| Clinique thérapeutique médicale.....                                  | RATHERY.                                                |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                               | LEMAITRE.                                               |
| Clinique thérapeutique chirurgicale.....                              | Pierre DUVAL.                                           |
| Clinique propédeutique .....                                          | SERGENT.                                                |
| Clinique de la tuberculose.....                                       | BEZANÇON.                                               |
| Clinique chirurgicale et orthopédique de l'adulte.                    | MATHEU.                                                 |
| Professeur sans chaire .....                                          | HOVELACQUE.<br>MULON.<br>OLIVIER.<br>VERNE.<br>MOIGNOT. |

## II. — AGREGES EN EXERCICE

### MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.  
 BERNARD (E.) .. Pathologie médicale.  
 BEZANÇON (J.) .. Hydrologie.  
 BOULIN ..... Pathologie médicale.  
 BULLIARD ..... Histologie.  
 CATHALA ..... Pathologie médicale.  
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.  
 DOGNON ..... Physique.  
 FEY ..... Urologie.  
 GALLIARD ..... Parasitologie.  
 GASTINEL .... Bactériologie.  
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie  
 chirurgicale.  
 GAYET ..... Physiologie.  
 GIROUD ..... Histologie.  
 HAGUENAU .... Pathologie médicale.  
 HALPHEN ..... Oto-rhino-laryngologie.  
 HAZARD ..... Pharmacologie.  
 HUGUENIN.. .. Anatomie pathologique.  
 JOANNON .... Hygiène.  
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.  
 LACOMME .... Obstétrique.

### MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.  
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.  
 LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale.  
 LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale.  
 M<sup>lle</sup> J. LÉVY .. Pharmacologie.  
 LÉVY-VALENSI . Neuro-psychiatrie.  
 MOREAU ..... Pathologie médicale.  
 MOULONGUET. . Pathologie chirurgicale.  
 MOUQUIN ..... Pathologie médicale.  
 OBERLING .... Anatomie pathologique.  
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.  
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.  
 PORTES ..... Obstétrique.  
 RICHET ..... Physiologie.  
 SANNIÉ ..... Chimie biologique.  
 SÉNÈQUE ..... Pathologie chirurgicale.  
 TROISIER ..... Pathologie expérimentale.  
 TURPIN ..... Pathologie médicale.  
 VIGNES ..... Obstétrique.  
 WILMOTH .... Pathologie chirurgicale.

## III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

### pour le Service des Examens

### MM.

ALGLAVE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BUSQUET ..... Pharmacologie.  
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

### MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.  
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.  
 ZIMMERN .... Physique.

#### IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

| MM.                          |                        | MM.             |                                   |
|------------------------------|------------------------|-----------------|-----------------------------------|
| ABRAMI .....                 | Clinique médicale.     | BROCO. ....     | Clinique chirurgicale.<br>(suite) |
| ALAJOUANINE .....            |                        | CADENAT .....   |                                   |
| AUBERTIN .....               |                        | GATELLIER ..... |                                   |
| BRULE .....                  |                        | HEITZ-BOYER..   |                                   |
| CHIRAY .....                 |                        | MOURE .....     |                                   |
| DONZELOT. ....               |                        | QUENU .....     |                                   |
| DUVOIR .....                 |                        | SCHWARTZ ....   | Clinique obstétricale.            |
| LIAN .....                   |                        | VELTER .....    |                                   |
| PASTEUR-VAL-<br>LERY-RADOT . |                        | GUÉNIOT.        |                                   |
| SÉZARY. ....                 |                        | LE LORIER....   |                                   |
| BASSET .....                 | Clinique chirurgicale. | LEVY-SOLAL ..   |                                   |
|                              |                        | METZGER. ....   |                                   |

#### V. — CHARGES DE COURS

|                            |                      |
|----------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé .... | Education physique.  |
| FREY .....                 | Stomatologie.        |
| LEDoux-LEBARD .....        | Radiologie clinique. |
| WEIL-HALLÉ. ....           | Puériculture.        |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1793, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MON PÈRE

*A qui je dois tant de reconnaissance pour tous ses efforts et sa constante bonté.*

A MA MÈRE BIEN-AIMÉE.

A MA SŒUR.

A MON BEAU-FRÈRE.

A MON NEVEU.

MEIS ET AMICIS.

A M. LE PROFESSEUR GOUGEROT,  
Professeur de Clinique des maladies cutanées  
et syphilitiques de la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.  
Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a fait le grand honneur  
de présider cette thèse,  
En témoignage de très respec-  
tueuse reconnaissance.*

A M. LE DOCTEUR PAUL BLUM,  
Ancien Chef de Clinique de la Faculté de Médecine  
de Paris.

Médecin-Assistant de l'Hôpital Saint-Louis.  
Médecin-Chef du Centre dermatologique  
de l'Hôpital de Saint-Denis.

*Qui nous a inspiré le sujet de ce  
travail. Nous l'assurons de toute  
notre reconnaissance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBECOURT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARION.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CATHALA.

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS RAMOND.

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUSTE.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE.



## INTRODUCTION

La fréquentation des différents services et consultations de l'hôpital Saint-Louis et, en particulier, la consultation si instructive du mercredi soir du Professeur Gougerot, que nous suivons depuis plusieurs années, nous a fourni l'occasion d'étudier l'évolution de l'action d'un grand nombre de substances médicamenteuses utilisées en dermato-syphilithérapie.

Nous avons pu ainsi poursuivre l'action du bismuth chez de nombreux malades sans observer de troubles graves, mais seulement de petits accidents assez fréquents.

En nous proposant de faire une étude sur quelques-uns de ces accidents, nous nous sommes engagés dans un grand chapitre de la pathologie générale, car, comme on le verra, cette question est dominée par la notion de l'état général et de l'état antérieur des différents émonctoires.

Le sujet de cette thèse a trait aux rapports des troubles buccaux avec les troubles rénaux. Il nous a été confié par le Docteur Paul Blum, médecin assistant de l'Hôpital Saint-Louis, qui, dès 1922, publiait un travail intitulé : « Intoxication bismuthique et albuminurie » (*Paris Médical*, 29 juillet 1922), dans lequel il attribue l'albuminurie à un surcroît de bismuth à éliminer par le rein, par insuffisance des autres émonctoires et, en particulier, de la muqueuse buccale. D'autre part, dans un travail intitulé : « Le rein dans le traitement de la syphilis » (*Annales de maladies vénériennes*, décembre 1931), le même auteur

considère la stomatite comme un symptôme de brightisme latent.

La pathogénie de ces troubles nous semble être d'un intérêt scientifique et pratique capital. On verra, en effet, tout le profit qu'on peut tirer des différentes mesures prophylactiques.

Nous nous proposerons d'étudier ces accidents surtout au cours du traitement de la syphilis. Incidemment nous parlerons des autres emplois du bismuth pour mieux pouvoir mettre en relief l'importance, dans l'apparition des différents accidents, de la forme médicamenteuse, de la voie d'introduction et de la quantité administrée.

Nous n'avons pas la prétention d'épuiser, dans ce travail restreint, la question de la « stomatite-néphrite bismuthique ». Des faits expérimentaux, des faits cliniques concernant ce sujet se trouvent dans la littérature en quantité impressionnante. Ceux qui ont fait des recherches concernant le bismuth conviendront qu'il est peu de médicaments dont l'emploi ait trouvé une application aussi variée et aussi étendue.

Nous voulons simplement attirer l'attention, une fois de plus, sur l'importance de cette maxime : « Prévenir vaut mieux que guérir » ; car il nous semble qu'à l'heure actuelle la plupart des accidents dus au bismuth sont évitables.

Cependant, en ce qui concerne la pathogénie de ces accidents, et, en particulier, de la stomatite et des troubles rénaux, toute la lumière n'est pas encore faite.

C'est pour cette raison qu'il nous a semblé intéressant d'exposer les différents points de vue à ce sujet et nous tirerons les conclusions qui nous sembleront s'imposer.

## II

# HISTORIQUE DES APPLICATIONS DE BISMUTH

### a) LE BISMUTH EN THERAPEUTIQUE GENERALE

Pendant l'antiquité, le bismuth était confondu avec les autres métaux, plomb, étain. Ce n'est que vers le début du xvi<sup>e</sup> siècle qu'on a commencé à le distinguer des autres métaux.

Agricola est le premier qui parle de ce métal.

Pott, Beccher, au commencement du xviii<sup>e</sup> siècle, étudient ses propriétés. Vers la même époque, il trouve des applications thérapeutiques.

En médecine, on n'employait qu'un petit nombre de sels bismuthiques.

Le plus employé de tous et qui a été pendant longtemps le seul en usage est le sous-nitraté de bismuth.

Au point de vue physiologique, il y a lieu de faire une distinction fondamentale entre sels de bismuth solubles et sels de bismuth insolubles. Ces derniers étaient généralement considérés comme étant dépourvus de nocivité et bien tolérés par l'organisme.

Le type du sel insoluble est le sous-nitrate de bismuth. Pendant longtemps, il n'a été employé qu'à l'extérieur comme fard. Vers la fin du xviii<sup>e</sup> siècle, Odier l'introduisit en thérapeutique gastro-entérologique, surtout comme anti-diarrhéique.

En 1881, Kocher se sert du sous-nitrate de bismuth pour panser les plaies chirurgicales et en vulgarise l'usage.

En 1906, Beck, de Chicago, l'emploie dans le traitement des fistules tuberculeuses.

## b) LE BISMUTH MEDICAMENT ANTISYPHILITIQUE

En janvier 1889, Massucci emploie avec succès le proto-iodure de bismuth dans le traitement des accidents secondaires et tertiaires du nez, du pharynx, du larynx.

Reynolds emploie le bismuth dans les suppurations chroniques d'origine syphilitique. Mais ces essais sont restés à l'état embryonnaire.

C'est Balzer qui doit être considéré comme le premier expérimentateur du bismuth dans le traitement de la syphilis. Cet auteur utilise, pour expérimenter la toxicité du bismuth, des chiens auxquels il administre du citrate de bismuth ammoniacal et il note les accidents provoqués par les injections : amaigrissement, troubles digestifs, stomatite. Nous verrons, dans le chapitre où nous exposerons les accidents observés par les différents expérimentateurs, que ceux-ci avaient noté ces phénomènes avant Balzer. Mais le grand mérite de celui-ci est dû au fait qu'il pensait que les complications survenues au cours des injections n'étaient pas une contre-indication à l'emploi du bismuth. Il faisait toutefois remarquer qu'il fallait être prudent dans l'administration du bismuth, d'une part à cause des accidents locaux produits par les injections sous-cutanées de citrate de bismuth, et, d'autre part, à cause de l'apparition brutale des phénomènes d'intoxication et, en particulier, de la stomatite.

Le 27 juillet 1889, à la Société de Biologie, Balzer notait que ses expériences étaient instituées : « dans le but d'étudier les effets locaux et généraux des préparations solubles et insolubles de bismuth avant de les employer dans le traitement internes de certaines maladies et notamment de la syphilis ».

Et Balzer était sur le point d'employer le bismuth en clinique humaine lorsqu'un accident impressionnant survint à un des chiens en expérimentation (une kératite

interstitielle de nature infectieuse) et attribué par l'entourage de Balzer au bismuth, détermina ce dernier à renoncer à son emploi en clinique humaine comme médicament antisyphilitique.

Depuis les expériences de Balzer, trente-deux ans s'écoulerent avant que nous voyons Levaditi introduire le bismuth en clinique humaine, comme nous le dirons plus loin.

Après Balzer, l'école allemande n'eut pas plus de chance.

Uhlenhuth, en 1908, étudie les effets curatifs d'un arsénobismuth dans les trypanosomiasés. En 1913, Ehrlich et Kerner pensent à la création de produits d'un grand pouvoir tréponémicide, en associant le bismuth à l'arsenic. On traite ainsi la spirillose des poules avec des dérivés arsénobismuthiques. Kolle, le successeur d'Ehrlich, reprend le bismuth en 1919, sous forme d'oxyde de bismuth colloïdal et l'emploie dans les infections spirochéliennes du lapin. Mais, devant les résultats négatifs, il abandonne le bismuth.

En 1916, nous voyons le bismuth revenir en France. Sauton et Robert expérimentent le tartro-bismuthate de sodium et de potassium et montrent ses qualités spirillicides et trypanocides. Mais la mort prématurée de Sauton interrompt ces travaux, qui sont repris par Sazerac et Levaditi. Ce dernier, inspiré par le pouvoir spirillicide du bismuth, fait, dès le début, ses expériences sur la syphilis expérimentale du lapin et la spirillose spontanée de cet animal. Le sel, préparé par Sazerac, fut le tartro-bismuthate alcalin. Levaditi commence ses expériences le 29 janvier 1921 et l'action sur les lésions syphilitiques lui parut tellement manifeste que, dès mars 1921, il entreprit des essais sur l'homme. Au début, il eut quelques accidents : lésions locales inflammatoires, douleurs intenses. Mais tout ceci changea lorsqu'il remplaça le tartro-bismuthate alcalin (sel de Cowley) par des suspensions huileuses du

même dérivé arrêté à une phase donnée de sa préparation. De même la voie intra-musculaire remplaça la voie sous-cutanée.

« L'idée de l'emploi de composés bismuthiques insolubles, en solutions huileuses, injectables par voie intra-musculaire, fut la clef de voûte de ce qui devint, par la suite, la bismuthothérapie de la syphilis. » (Levaditi.)

Le 31 mai 1921, Roux présente la première note de Sazerac et Levaditi à l'Académie des Sciences, et L. Fournier et Guénot furent chargés d'expérimenter sur une grande échelle la méthode de Sazerac et Levaditi.

En janvier 1922, parut leur travail dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, où ils concluent à l'efficacité du bismuth.

Le sel employé au début (le tartro-bismuthate de sodium et de potassium), spécialisé sous le nom de « Trepol », fut très rapidement concurrencé par d'autres sels.

Ainsi on vit apparaître le citrate de bismuth ammoniacal (luatol), le quinate de bismuth ou quinobismuth (Aubry), l'hydroxyde de bismuth (natuol) et même un amalgame.

Il s'agissait là de sels solubles opposables aux sels insolubles utilisés jusqu'ici en thérapeutique.

Nous verrons, dans les chapitres suivants, toute l'importance qu'on doit accorder à ces nouveaux produits et comment on a réglé actuellement le traitement de la syphilis par la bismuthothérapie.

### III

## L'UTILISATION ACTUELLE DES PRINCIPAUX COMPOSES BISMUTHIQUES

### Notions de Pharmacologie

On peut les diviser en deux groupes, selon leur emploi comme topiques ou comme antisypilitiques.

#### a) LES COMPOSES BISMUTHIQUES UTILISES COMME TOPIQUES

*Le sous-nitrate de bismuth* est le sel le plus important.

Usage interne : topique de la muqueuse gastro-intestinale dans l'ulcère de l'estomac, l'entérite avec diarrhée. Employé autrefois en radiologie comme milieu de contraste.

Usage externe : pâte de Beck employée dans le traitement des fistules tuberculeuses.

Les accidents dus au sous-nitrate de bismuth, que nous exposerons plus loin, ont eu pour conséquence la création d'un grand nombre (une trentaine) de composés moins toxiques et contenant dans la molécule des principes actifs divers (antiseptiques, astringents). Ainsi, on emploie, par exemple, par voie interne, le carbonate de bismuth (pansement gastrique dans l'ulcus, les verminoses), le salicylate basique de bismuth (antiseptique intestinal) et, en application externe, l'oxyde de bismuth (dermatologie, syphilis), le sous-gallate de bismuth ou Dermatol (ulcères

variqueux, brûlures), l'oxyiodogallathe de bismuth ou Airol (topique antiseptique).

*Incompatibilité des sels de bismuth.* — On sait que tous les sels de bismuth utilisés comme topiques internes ou externes sont insolubles dans l'eau mais solubles dans les acides. Il faut, par conséquent, lorsqu'on les emploie *per os* éviter les boissons et les fruits acides.

### b) COMPOSES BISMUTHIQUES UTILISES COMME MEDICAMENTS ANTISYPHILITIQUES

On sait que tous les composés bismuthiques sont actuellement spécialisés et diffèrent par leur solubilité ou leur insolubilité dans l'eau ou dans l'huile.

#### 1° *Composés solubles dans l'eau.*

Action énergique, mais pouvant donner naissance à des accidents graves et, en particulier, à la stomatite. Courte durée de l'action, ce qui nécessite un grand nombre d'injections qui sont parfois douloureuses. Abandonnés à l'heure actuelle.

#### 2° *Composés insolubles en suspension aqueuse ou huileuse.*

Action prolongée. Inconvénients : d'une part possibilité d'une résorption trop lente et constitution d'abcès tardifs, d'autre part possibilité d'une mobilisation brusque d'un important dépôt de bismuth ou, au contraire, d'une formation de dépôts enkystés.

Le Professeur Gougerot, pour ces raisons, ne les emploie plus que pour les deux dernières injections d'une série de douze injections, afin de prolonger l'imprégnation bismuthique pendant l'arrêt qui sépare deux séries.

### 3° Composés solubles dans l'huile.

Action rapide. Effet durable. Ils semblent concilier les avantages et éviter les inconvénients des deux premiers groupes de médicaments.

Pour Clément Simon, les oléo-solubles doivent prendre la première place.

Le Professeur Gougerot préfère les demi-solubles qui sont des iodoquinates (bismuth rouge) en suspension huileuse (quinby, rubyl, etc.), les campho-carbonates oléo-solubles (bivatol, sollmuth, cardyll, olbia, etc.) et le cholestérol de bismuth (sterobi). On sait que la voie est exclusivement l'injection intra-musculaire. Quant aux doses, espacement et technique, nous croyons qu'il est bon de se conformer aux règles qui ont été données par la Commission nommée par la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie.

*Indications du bismuth.* — Elles sont très étendues. On peut traiter par le bismuth toutes les syphilis en activité qu'il soit employé seul ou associé à l'arsenic ; de même les syphilis rebelles cliniquement et humoralement aux autres médicaments et, en particulier, les syphilis arseno-résistantes, arsenorécidivantes et intolérantes à l'arsenic et au mercure. Le bismuth peut, également, servir comme traitement de complément, de consolidation et d'assurance contre la maladie.

*Contre-indications du bismuth.* — Très réduites et moindres que celles de l'arsenic. En premier lieu, le mauvais état de la bouche (mais il suffit de faire soigner les dents et les gencives) et la coquetterie gingivale. Le mauvais état viscéral, surtout des reins, (les fragiles viscéraux et surtout les hépathiques, les surrénaux, les purpuriques tolèrent mieux bismuth qu'arsenic).

Il ne faut pas administrer du bismuth si l'état général est mauvais, en cas d'anémie, de tuberculose, et, cela est

évident, en cas de bismuthorésistance, bismuthorécidive et intolérance au bismuth par sensibilisation ou anaphylaxie.

*Action du bismuth dans la syphilis.* — Tous les auteurs reconnaissent son action évidente sur les manifestations cutanées et muqueuses. Il agit également sur les ulcérations de la forme clinique si curieuse qu'est la syphilis maligne précoce et sur les manifestations cutanées et muqueuses de la syphilis tertiaire. Le bismuth semble aussi avoir donné de bons résultats dans la syphilis viscérale : chez les cardiaques (Laubry), dans la syphilis hépatique et du corps thyroïde (Clément Simon).

*Grosso modo*, en ce qui concerne la négativation, on peut dire, si on s'en tient aux premières étapes de la syphilis, que les réactions sérologiques suivent avec le bismuth à peu près les mêmes courbes qu'avec l'arsenic.

## ELIMINATION DU BISMUTH

Elle a été étudiée par trois méthodes :

- 1) Analyse chimique des fécès, des urines, de la salive.
- 2) Radiographie.
- 3) Anatomie pathologique (chez les animaux).

L'élimination du bismuth se fait par les fécès, les urines et la salive. L'élimination urinaire est la plus importante. Elle est décelable chez certains sujets par un dépôt noir qui se forme au fond du récipient.

On peut constater le bismuth dans les urines avec le réactif de Léger, modifié par Aubry. La date de l'apparition et de la disparition du bismuth dans les urines dépend du véhicule employé. Avec les sels hydro-solubles il apparaît en deux ou trois heures, avec les suspensions il faut

dix-huit à vingt heures et un peu moins avec les lipo-solubles.

En ce qui concerne l'élimination, elle est terminée en quelques jours avec les hydro-solubles, en plusieurs semaines avec les lipo-solubles et en plusieurs mois avec les suspensions huileuses.

La radiographie ne fait que confirmer ce que l'on constate lors des examens urinaux. Ainsi avec des injections de suspensions on voit nettement dans les muscles fessiers des dépôts bismuthiques pouvant persister pendant plusieurs mois.

La méthode anatomo-pathologique a été utilisée par Levaditi. Cet auteur a étudié l'absorption et l'élimination du bismuth lipo-soluble en examinant les muscles au lieu de l'injection, et les reins. L'animal choisi est le lapin qu'il sacrifie de 21 heures à 43 jours après l'injection. Il est intéressant de noter que le rein garde des traces de bismuth pendant assez longtemps (35 microgrammes par gramme de rein desséché au bout de 43 jours). Le mécanisme de la résorption du bismuth aurait lieu en deux temps. Dans une première phase, le sel de bismuth est rapidement absorbé tout dissous dans l'huile, soit par la circulation sanguine, soit par phagocytose ; dans une seconde phase, le bismuth se libère et, sous une forme encore non élucidée, s'absorbe plus lentement.

#### IV

### DE L'INTOXICATION BISMUTHIQUE EXPERIMENTALE ET ACCIDENTELLE

#### Historique - Symptomatologie - Anatomie pathologique

##### a) DE L'INTOXICATION EXPERIMENTALE EN GENERAL

Il nous a semblé intéressant, avant d'aborder l'étude de l'intoxication par les produits bismuthés employés actuellement en clinique humaine, de jeter un coup d'œil en arrière et de résumer les différentes variétés d'intoxications observées par les expérimentateurs et par les anciens cliniciens qui employaient le bismuth en dehors de la syphilithérapie.

Toute une série d'expériences prouvent la réelle toxicité du bismuth.

Orfila emploie le nitrate neutre de bismuth.

Rabuteau le tartrate double de bismuth et de potassium.

Feder Meyer, Luchsinger, Marty et Mory, le citrate de bismuth ammoniacal et le citrate double de bismuth et de soude.

Steinfeld et Meyer, le tartrate double de bismuth et de soude.

Balzer, le tartrate et citrate de bismuth.

Dalché et Vilejean, le sous-nitrate de bismuth introduit directement sous la peau.

L'expérimentation est dominée par la notion de la solubilité et de l'insolubilité des sels employés. Aussi classerons-nous ces expériences selon l'administration de ces deux variétés, tout en sacrifiant l'ordre chronologique.

*Les sels de bismuth solubles en expérimentation animale*

Orfila, en injectant aux animaux 0 gr. 60 à 0 gr. 75 de nitrate neutre de bismuth sous la peau, détermine la mort en dix minutes. Il note des vertiges, un tremblement convulsif des membres, surtout des membres postérieurs, de violents battements de cœur, une respiration accélérée.

A l'autopsie, la langue et la muqueuse buccale sont livides, les poumons sont rouges, crépitants, le cœur est rempli de sang noir.

Administrées par voie stomacale, des doses de 5 à 10 gr. furent mortelles.

Stephanovich, en 1869, a observé que le citrate de bismuth ammoniacal tue à la dose de 0 gr. 6 par kg. d'animal. Il décrit la dégénérescence graisseuse du foie, des reins et du cœur, comparables à celles que produit le phosphore.

Steinfeld et Meyer (1886), ont étudié le tartrate double de bismuth et de soude et ont noté : augmentation de l'excito-motricité, tendance à la contracture comme dans le strychnisme, accès tétaniques suivie d'une phase d'inertie avec arrêt respiratoire. Au bout d'un certain temps, il se produit de la paralysie cardiaque.

Les auteurs concluent à la toxicité du bismuth pour le système nerveux qu'il excite d'abord pour le paralyser ensuite. De même il est toxique pour le cœur, mais en dernier lieu, et par l'intermédiaire du système nerveux.

Si l'intoxication est chronique, l'action se porte sur d'autres organes : les reins, le tube digestif, principalement la muqueuse buccale et celle du gros intestin. Les animaux ont de l'albuminurie, de la stomatite, de la diarrhée, du ténesme.

Balzer (1889) étudie le citrate de bismuth; dans les intoxications chroniques, il observe une stomatite diffuse, caractérisée par l'apparition de plaques diphtéroïdes verdâtres qui ne sont précédées ni de rougeurs ni de tuméfaction. Cette stomatite est accompagnée par de la gangrène et par une haleine fétide.

*Les sels de bismuth insolubles en expérimentation animale et en clinique humaine*

On sait que le sel insoluble le plus important est le sous-nitrate de bismuth.

Quant à sa toxicité, nous trouvons dans la littérature des faits tout à fait contradictoires.

Pott, en 1729, observe des accidents gastriques graves chez un individu ayant absorbé du sous-nitrate de bismuth.

Kerner (1829) rapporte la mort accidentelle occasionnée par l'ingestion de huit grammes de sous-nitrate !

Depuis, ce sel tombe en discrédit et n'est réhabilité que par les travaux de Bretonneau, Monneret, Trousseau, Vulpian, Van der Corput, Thompson, etc. On pensait que l'insolubilité du sel le rendait inoffensif par voie stomacale et que seules les impuretés comme l'arsenic et le plomb étaient la cause de sa nocivité.

Mais, à l'occasion de l'examen radioscopique, des accidents sont de nouveau signalés dans l'utilisation du sous-nitrate par ingestion ou par voie rectale.

En France, Bensaude et Agasse-Lafont (1909) ont bien étudié le mécanisme et les variétés d'intoxications.

Le sous-nitrate fut remplacé par le carbonate de bismuth. Mais Chassevant (1910) observait également des effets toxiques de ce dernier sel.

## b) DES INTOXICATIONS ACCIDENTELLES DU SOUS-NITRATE DE BISMUTH EN APPLICATION EXTERNE

Kocher, en 1881, note des intoxications à la suite de pansements de plaies accidentelles ou opératoires. Ainsi, chez un enfant auquel il applique un pansement au sous-nitrate, après ouverture de l'articulation du genou, il constate des modifications urinaires (précipité brun-verdâtre), puis, 4 semaines après le pansement, légère albuminurie avec cylindres épithéliaux.

Chez un autre enfant, il observe une stomatite.

En 1883, Petersen panse au sous-nitrate un jeune homme de 14 ans opéré pour tumeur blanche du genou. Il note : stomatite avec salivation abondante, douleurs vives, coloration bleuâtre de la muqueuse buccale.

Dalché, en 1884, observe chez une femme atteinte d'une brûlure de troisième degré et pansée au sous-nitrate, des accidents toxiques très graves : stomatite avec sphacèle du voile du palais, de la diarrhée, des vomissements, albuminurie.

C'est en 1887 que Dalché et Villejean expérimentent l'action du sous-nitrate introduit dans l'organisme, soit par injections hypodermiques, soit par simple application à la surface des plaies. Le sel devient soluble grâce aux albuminoïdes et étant absorbé, il détermine une stomatite caractérisée par un liséré brun violacé noirâtre luisant qui se dépose sur le rebord gingival, par des plaques de même couleur siégeant sur les parois de la bouche et la face inférieure de la langue. Dans les cas aigus, cette stomatite se complique de gangrène. Il y a, en outre, de l'albuminurie et une entérite à selles sanglantes. Lorsqu'il y a intoxication chronique, on observe des troubles de la motilité et une diminution de la sensibilité.

En 1910, lors de l'utilisation des pâtes de Beck pour le traitement des fistules osseuses, un grand nombre d'au-

teurs montrent leur toxicité en tout comparable à celle des pansements bismuthés externes et internes. Ainsi dans le cas de David et Kauffmann, la mort survient par néphrite aigüe.

Les accidents du bismuth antisiphilitique feront l'objet d'un chapitre spécial.

Il résulte de cet aperçu historique qu'il y a une grande analogie entre les troubles provoqués par les sels solubles et ceux causés par les sels insolubles surtout lorsque ceux-ci sont administrés par voie externe ou lorsqu'ils trouvent des conditions favorables à des combinaisons toxiques.

On peut résumer les symptômes majeurs de l'intoxication bismuthée en :

- 1° Troubles nerveux (de la motilité surtout, avec hyperexcitabilité intéressant des membres entiers) ;
- 2° Troubles des émonctoires (syndrome dysentérique, diarrhée sanguinolente, polycholie, albuminurie) ;
- 3° Troubles buccaux, et en particulier la stomatite.

#### c) DE L'ATTEINTE RENALE EN EXPERIMENTATION NOTIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Selon la technique employée en expérimentation, on peut observer des intoxications foudroyantes ou des intoxications aigües.

*L'intoxication foudroyante* est réalisée par l'injection intra-veineuse. Dans ce cas on ne peut dire à quoi la mort est due. Il y a en même temps néphrite, hépatite, encéphalite. Les épithéliums des tissus nobles sont sidérés.

Pautrier, en faisant au lapin une injection d'un tartro-bismuthate soluble à une dose mortelle (10 centigr. par kg) note les lésions suivantes : « Le rein présente les lésions types de la néphrite toxique aigüe. L'appareil glomérulaire est surtout touché. On trouve ça et là dans la capsule de

Bowman un épanchement albumineux. Quelques anses glomérulaires sont thrombosées. Les lésions principales siègent au niveau de l'épithélium des tubes contournés : **on y** trouve tous les stades de la dégénérescence cellulaire. L'atteinte de l'épithélium sécrétoire est diffuse. Le tissu interstitiel est intact. Il s'agit d'une néphrite épithéliale aigüe. »

En réalité, il n'y a pas de néphrite proprement dite. L. Bory préfère le terme toxi-néphrie; il y a mort ou inhibition des cellules nobles qui servent à éliminer la substance toxique.

*L'intoxication aigüe* expérimentale est réalisée lorsqu'on injecte des doses de bismuth permettant une survie de quelques jours.

Dalché et Villejean, Gérard et Daunic (1897) réalisent cette intoxication en faisant ingérer ou en injectant à l'animal du sous-nitrate. Nous résumons les altérations histologiques des reins : congestion glomérulaire, sans altérations dégénératives ou inflammatoires de la capsule de Bowman. La tuméfaction trouble et l'infiltration graisseuse des cellules tapissant les tubuli contorti dont certains sont obstrués par les boules colloïdes (cylindres hyalins) et des épithéliums desquamés, abrasés et déchiquetés. Absence d'altérations vasculaires. Pisenti, chez le lapin, constate non seulement une dégénérescence graisseuse mais une véritable nécrose de l'épithélium rénal. Kollert, Strasser et Rosner injectent à des lapins le tartrobismuthate de soude à hautes doses et notent : l'oligurie et l'épithéliurie.

Les animaux survivent à l'expérience. Ils sont sacrifiés et l'étude histologique des reins montre : tuméfaction des épithéliums tubulaires qui compriment les glomérules et obstruent les tubuli contorti ; ces épithéliums atteints de dégénérescence graisseuse desquament et donnent naissance à des cylindres hyalins. Ces lésions sont diffuses, mais plus accentuées dans les tubes contournés que dans les tubes droits.

Les altérations congestives des reins et du foie sont manifestes dans les intoxications expérimentales aiguës qui vont caractériser les petits accidents tels que nous pouvons les rencontrer lorsque nous employons des doses thérapeutiques.

Cliniquement nous aurons comme symptôme principal une polyurie passagère due à l'afflux du sang dans une région menacée par une toxine qui doit être diluée. Cette congestion favorise l'action sécrétante de l'épithélium.

Mais, si on augmente exagérément les doses de bismuth administré, le phénomène peut s'inverser et la polyurie sans albumine peut se transformer en oligurie et albuminurie, qui sont des symptômes évidents d'une atteinte matérielle du parenchyme rénal. (L. Bory).

V

## DES ACCIDENTS AU COURS DE LA BISMUTHOTHERAPIE ANTISYPHILITIQUE

Depuis la création de nouveaux composés bismuthiques et la multiplication des excipients employés, les accidents se raréfient de plus en plus.

Malgré le grand nombre de ces produits, on ne peut faire une discrimination qu'en se basant sur leur excipient. Ceci est dû aux propriétés chimiques particulières du bismuth qui ne rendent pas possible une modification profonde de la constitution moléculaire. Ainsi le bismuth n'a pas pu être lié au carbone pour donner des complexes organiques comme cela est possible avec l'arsenic ou avec l'antimoine (arsénobenzènes, stibinobenzènes).

« La chimiothérapie du bismuth ne s'est pas développée suivant la tendance en quelque sorte arborescente des arséno ou stibinobenzènes. Si l'on met à part les dérivés bismuthiques liposolubles, elle est restée dans son ensemble très voisine de ce qu'elle était à ses débuts. Elle a dû se confiner à des combinaisons chimiques simples — sels minéraux ou organiques — où le métal est offert à l'organisme sous sa forme ionique. L'activité de toutes ces préparations est liée au poids et à la vitesse d'absorption et d'élimination du bismuth métalloïdique qu'elles contiennent. Le choix de la combinaison chimique et de son véhicule reste uniquement déterminé par des considérations de tolérance locale ou générale. » (Clément Simon).

Ces considérations d'ordre chimique mettent bien en évidence l'important rôle du clinicien s'il veut réduire au minimum les accidents.

Ceux-ci peuvent être divisés en accidents locaux et généraux.

Parmi les *accidents locaux*, nous noterons les douleurs au niveau de l'injection (douleurs plus vives avec les solutions aqueuses); les indurations, véritables tumeurs fibro-vasculaires indolores pouvant réaliser de véritables obstacles au traitement par les injections intra-musculaires (moins fréquentes avec les liposolubles); les abcès aseptiques (surtout fréquents avec les suspensions huileuses).

Parmi les phénomènes *d'intoxication et d'intolérance*, il faut citer en premier lieu : le liséré bismuthique et la stomatite, sur lesquels nous reviendrons. Certains malades accusent en outre un « goût spécial » dans la bouche aussitôt après l'injection. Après la bouche, c'est le rein qu'il faut surveiller. Mais son atteinte est beaucoup plus rare. Clément Simon n'a vu que deux ou trois cas d'atteinte rénale contre des dizaines de cas de stomatite. En général on observe une albuminurie légère, mais dans certains cas des albuminuries allant jusqu'à plusieurs grammes, ou bien des œdèmes et, à l'époque où l'on faisait des doses trop fortes, on a même pu observer des phénomènes d'urémie. La « grippe bismuthique » a été décrite par Clément Simon et Jean Bralez à la même époque des hautes doses.

Exceptionnellement on a pu observer des crises nitritoides avec des produits délaissés actuellement.

Un phénomène fréquemment observé est par contre la fatigue, le manque de courage.

Enfin, on a décrit des éruptions cutanées : érythèmes desquamatifs, éruptions vésiculo-œdémateuses, dermatites exfoliantes.

La plupart des syphiligraphes concluent à la rareté et à la bénignité des accidents qui sont évitables si l'on surveille attentivement la bouche, les urines, l'état général et si on a soin d'interrompre le traitement à la moindre alerte.

VI

## DES ATTEINTES RENALES ET BUCCALES AU COURS DU TRAITEMENT BISMUTHE

Lorsque nous avons mentionné les intoxications expérimentales et accidentelles, nous avons pu nous convaincre que le rein a presque toujours subi l'influence toxique du bismuth. Ainsi nous avons noté en clinique humaine des atteintes rénales surtout à la suite d'applications externes de sels de bismuth et par les pâtes de Beck. Dans ces intoxications, on rencontre les troubles rénaux les plus variés, depuis l'albuminurie simple, la cylindrurie jusqu'à l'urémie et mort par anurie.

Dans presque toutes les observations rapportées l'intoxication est manifestement liée à une atteinte des voies digestives. Des troubles buccaux, gingivite, stomatite, accompagnent presque toujours les troubles rénaux et, en général ceux-là précèdent les symptômes d'atteinte rénale.

### DE LA STOMATITE BISMUTHIQUE : FREQUENCE ; MICROBIOLOGIE; HISTOLOGIE.

*Fréquence.* — Nous avons vu qu'avant l'application du bismuth dans la thérapeutique antisypilitique, l'expérimentation et la clinique avaient montré que l'accident le plus fréquent était la stomatite. Mêmes constatations par les premiers expérimentateurs du bismuth antisypilitique, mêmes conclusions dans les statistiques récentes. Ainsi Galliot, dans une statistique (datant de 1934) des incidents de la médication bismuthée, à propos de dix mille injections de bismuth liposoluble, note :

Stomatite : 90 cas (légère dans 75 cas, sérieuse dans 14 cas, grave dans 1 cas).

Petites intolérances : 15 cas (fièvre, courbature).

Albuminurie dosable : 8 cas.

Erythrodermie : 1 cas.

*Microbiologie.* — Selon Levaditi, on trouve presque constamment l'association fuso-spirillaire. L. Fournier, Guénot, Azoulay, Milian et Périn la trouvent à leur tour (spirilles et bacilles fusiformes associés à des cocci et peut-être à du perfringens).

Cependant, plus récemment, René Vincent, en faisant des recherches microbiennes dans l'hémo-culture gingivale, trouve par ordre de fréquence : streptocoque, staphylocoque, très exceptionnellement des colibacilles.

*Histologie des lésions de la stomatite bismuthique* (d'après Letulle et Azoulay) : « Les coupes montrent à la période d'imprégnation des gencives :

« 1° Du côté externe, des grains amorphes de sulfure de bismuth (en noir) et qui se logent dans la partie superficielle du chorion de la muqueuse, dans les points des corps papillaires. Les grains paraissent fichés dans les cellules fines du chorion et autour de celles-ci. Ils forment des paquets ou se groupent en îlot dans la papille. Certains vaisseaux ont leurs parois tatouées par une vraie couche de sulfure de bismuth, et, autour de ces vaisseaux à endothélium imprégné, les dépôts noirs de bismuth sont encore plus abondants. Les vaisseaux sont donc bien la voie d'apport. L'épithélium de revêtement est intact, le bismuth ne le traverse pas, il ne l'imprègne pas ; arrêté comme par une barrière par le corps muqueux de Malpighi il forme en dedans de lui une imprégnation linéaire ;

« 2° Le côté dentaire de la gencive offre un plus grand intérêt. Cette partie est irritée. On y trouve des géodes épithéliales remplies de polynucléaires et de grains de sulfure

de bismuth qui ont quitté le tissu conjonctif et semblent sortir. De ce côté, on note également une quantité plus grande de bismuth; les cellules conjonctives en sont imprégnées au point d'en être méconnaissables.

« L'examen de ces coupes de gencives imprégnées montre bien :

« a) Que la voie d'apport est bien la voie sanguine, comme on pouvait s'en douter ;

« b) Que l'élimination du bismuth se fait du côté dentaire de la gencive, alors que le côté externe, recouvert de l'épaisse couche épithéliale, ne laisse rien filtrer.

« 3° Nous avons trouvé de nombreux microbes, en particulier le pneumocoque, allant fort avant dans la profondeur jusque dans le chorion. Ce sont là les agents de polymicrobisme buccal produisant le stade de début de la stomatite.

« *Période d'ulcération de la stomatite.* — Celle-ci atteint l'épithélium et le chorion, qui se trouve assez profondément entamé. L'ulcération est constituée, à sa partie superficielle par une substance sur laquelle flotte des microbes, des polynucléaires et des débris cellulaires. La surface de l'ulcération elle-même est recouverte d'une substance fibrinoïde necrotigène caractéristique. Au-dessous de cette fausse membrane, la gangue conjonctive apparaît bourrée d'éléments conjonctifs en voie de prolifération, ainsi que les vaisseaux : zone de réaction inflammatoire. Dans les corps papillaires intacts, bordant l'ulcération, on voit l'aspect typique du liséré de sulfure de bismuth, en tache ou en bande, autour des lésions.

« Au point de vue microbien, ce stade est caractérisé par une zone superficielle de polymicrobisme buccal, une zone moyenne fibrineuse, fourmillant de bacilles fusiformes typiques, enchevêtrés dans tous les sens, enfin, une zone profonde, dans laquelle on trouve déjà assez loin dans le chorion, des spirilles à l'état pur. »

## DE L'ATTEINTE RENALE ET BUCCALE EN CLINIQUE HUMAINE

Nous ne reviendrons pas ici sur ces accidents dus au bismuth en applications externes.

Quant au bismuth antisypilitique, la plupart des cliniciens sont d'accord pour conclure qu'il ne semble pas atteindre le rein d'une façon grave.

Milian et Périn, Azoulay n'ont jamais pu constater cliniquement une altération du parenchyme rénal.

L. Fournier et Guénot, dans leurs observations, notent que les lésions rénales sont exceptionnelles. Cependant quelques auteurs comme Lacapère, Levy-Bing, Clément Simon observent des albuminuries plus ou moins importantes.

Paul Blum, en 1922, constate une albuminurie avec cylindrurie chez une malade traitée par le trepol et dont le rein était apparemment normal avant le traitement. Cette malade présentait en même temps une stomatite intense. Nous reproduisons cette observation car elle est assez démonstrative et elle a conduit son auteur à envisager la possibilité d'un processus infectieux du rein secondaire à des ulcérations buccales ou intestinales.

Dans les cas publiés plus tard on rencontre presque toujours, en cas de troubles graves du rein au cours du traitement par le bismuth, des atteintes rénales antérieures, du brightisme latent.

Ainsi J. Dreyfus, dans sa thèse (1926) cite plusieurs cas d'azotémie grave consécutifs à des injections de quinobismuth et coïncidant avec des stomatites intenses (Voir observation de L. Ramond). Aubertin et Destouches (1927) publient un cas mortel d'un processus infectieux et rénal d'origine buccale, analogue à ceux cités plus haut.

Munk (1927) cite un cas mortel dû à une intoxication

accidentelle massive par résorption brusque de masses bismuthiques progressivement accumulées, mais ici le syndrome rénal ne représente qu'une faible partie de la déficience générale.

Ces cas graves sont exceptionnels, et, sans vouloir entrer ici dans des détails pathogéniques nous constaterons dès maintenant qu'ils sont imputables non pas au bismuth, mais tantôt à un état buccal ou intestinal infectieux qui peut infecter le rein secondairement, tantôt à un état maladif antérieur du rein, brightisme latent ou infection chronique (syphilis, tuberculose, etc.). Dans ces quelques cas exceptionnels, nous avons presque toujours trouvé la stomatite précédant les troubles rénaux.

Mais il y a aussi des atteintes rénales sans stomatite. On retrouve dans les antécédents de ces malades toujours des tares antérieures : brightisme latent, diathèse hémorragique, néphrite syphilitique, staphylococcémie, localisations rénales de germes divers.

Par conséquent, nous concluons qu'il y a nécessité, en parlant des troubles rénaux et buccaux, de scinder cette étude en deux chapitres très différents.

Dans le premier, il y a lieu de décrire de véritables atteintes rénales : néphrite toxique, « toxi-néphrie », néphrite aiguë, réalisées par le bismuth en expérimentation, des infections du rein en rapport avec une atteinte des voies digestives survenue à la suite de la bismuthothérapie et des réveils d'anciennes lésions du rein à la suite du même traitement. Cette étude nous venons de l'esquisser.

En un deuxième chapitre il nous faut maintenant décrire les symptômes qu'on peut rencontrer chez les malades traités au bismuth, symptômes qui ne correspondent pas à une lésion inflammatoire du rein, à une néphrite, mais qui constituent simplement des troubles fonctionnels du rein. (Levaditi, L. Bory.)

## VII

### DES TROUBLES DU FONCTIONNEMENT RENAL SOUS L'INFLUENCE DE LA MEDICATION BISMUTHEE

Nous allons diviser ces troubles, avec Levaditi, en trois groupes :

- 1) *Polyurie* ;
- 2) *Albuminurie* ;
- 3) « *Néphrose bismuthique* ».

La polyurie a été déjà constatée en clinique par L. Fournier et Guénot chez les malades traités par le trépol. Il s'agissait de polyuries, variant entre deux et trois litres, de courte durée, avec une azotémie normale.

Léon Blum fait des recherches très complètes sur ce sujet et conclut qu'au cours du traitement bismuthé la constante d'Ambardevient défavorable, que le fonctionnement rénal est réellement troublé, données confirmées par l'examen microscopique des urines.

Si la polyurie est un phénomène constant (le bismuth est diurétique), l'albuminurie est par contre rarement constatée. Mais cette constatation doit être considérée comme un accident, d'ailleurs très bénin, à la condition cependant de bien surveiller le rein et de déterminer la posologie suivant la teneur en métal et suivant la susceptibilité individuelle. De même il faut s'efforcer de diagnostiquer la néphrite syphilitique qui, elle, n'est pas rare. Nous avons

vu dans le chapitre précédent que les albuminuries massives, les troubles graves du rein ont toujours comme point d'origine un état maladif antérieur.

La plupart des auteurs plaident pour la bénignité de l'albuminurie sans substratum pathologique.

L. Fournier et Guénot, sur 3.400 injections de Trépol, Néo-Trépol, Quinby, ne constatent qu'un seul cas d'albuminurie sérieuse et tout simplement des albuminuries légères disparaissant lorsqu'on cesse la médication. Mêmes constatations par Truffy, H. Müller, Emery et Morin, Milián et Périn, Ehlers, Bernard, de Graeve, Bourges, Lehner et Radnai, Nin Posadas, Buy Wenniger, Feeke, de Favento, Pasini, etc.

Si la quantité des urines indique une polyurie qui est physiologique (congestion rénale et excitation de la sécrétion), si l'albuminurie annonce déjà une fatigue cellulaire, un simple trouble du fonctionnement rénal, l'étude du sédiment urinaire témoigne d'une certaine empreinte du bismuth lors de son passage par le filtre rénal. On trouve très souvent dans le sédiment urinaire des cellules épithéliales desquamées. L'épithéliurie est infiniment plus fréquente que la polyurie et n'en diffère que par son apparition tardive. Le sédiment urinaire est formé de cellules épithéliales polygonales, granuleuses, isolées ou groupées en cylindres épithéliaux et parfois en cylindres granuleux. En outre, des cylindres hyalins en plus petit nombre, de rares leucocytes. Cet aspect du sédiment urinaire s'efface progressivement, après la cessation du traitement. Aucun autre signe d'insuffisance rénale. Pas d'œdème, azote résiduel normal, élimination normale de l'indigo-carmin (Levaditi).

Kollert considère ces phénomènes comme étant dus à un état de néphrose bismuthique, lésion rénale purement dégénérative. On sait, en effet, que des auteurs allemands (Aschoff) distinguent, parmi les néphropathies, d'une part

les affections dues à des altérations qui touchent uniquement le filtre rénal (maladie localisée) et, d'autre part, une néphrite, maladie généralisée. Dans cette néphrite, on trouve des troubles de la nutrition (albuminurie, œdèmes, augmentation du fibrinogène sanguin, cholestérinémie) qu'on n'observe pas au cours de la néphropathie bismuthique.

## VIII

### PATHOGENIE

#### a) CONSIDERATIONS GENERALES SUR LE MECANISME DE L'INTOXICATION BISMUTHIQUE

Lorsque nous avons passé en revue les différentes préparations bismuthées et leur mode d'action, nous avons ébauché une explication de la genèse des accidents toxiques. Nous résumerons ici le mécanisme de ces intoxications.

Le bismuth est diffusé dans l'organisme par les voies sanguines et lymphatiques. Au contact des cellules, le métal, selon ses affinités chimiques, se fixe sur tel ou tel système cellulaire. Son action toxique semble s'exercer surtout sur le bulbe et la moëlle épinière et c'est indirectement que le système circulatoire se ressent de son influence. Après avoir exercé ces actions, le bismuth s'élimine par le foie, le rein, la muqueuse bucco-pharyngée, l'intestin, la peau. Ces émonctoires subissent par le passage du médicament des troubles fonctionnels et des modifications histologiques.

Nous avons décrit les troubles fonctionnels du rein ; nous avons également étudié les modifications de la muqueuse buccale. La stomatite comporte des lésions ulcéreuses et nécrotiques. Il faut croire que le bismuth, en présence de l'hydrogène sulfuré résultant de la putréfaction des matières alimentaires ou provenant du sulfocyanure de potassium contenu dans la salive (Ducrey), se transforme au niveau de la muqueuse buccale en sulfure, lequel est englobé par les cellules migratrices et par les endothéliums des vaisseaux malpighiens. Ce précipité insoluble de sulfure entrave la circulation sanguine, favorise ainsi la pullulation microbienne et provoque la nécrose tissulaire. Il

est évident que là où des lésions préexistaient à l'état chronique (caries dentaires, suppurations périodontaires, etc.), les altérations inflammatoires aiguës dues à la précipitation métallique, sont beaucoup plus prononcées. La flore buccale s'implante dans la muqueuse à la faveur de ces lésions inflammatoires et les transforme en ulcérations.

Ducrey explique par un mécanisme analogue la production des ulcérations intestinales.

Mais comment expliquer la résorption du bismuth dans l'estomac lorsqu'on emploie par exemple un sel insoluble, comme par exemple le sous-nitrate de bismuth ? Ce sel passe habituellement dans le tube digestif sans être absorbé et est éliminé par l'intestin sous forme de sulfure noir. Cependant on peut admettre qu'au contact de liquides suffisamment acides (dans l'estomac par exemple), il peut passer à l'état d'azotate soluble (Lewin 1898).

De même il peut former avec les albumines une combinaison également soluble. C'est ainsi que peuvent être expliqués les accidents qui surviennent dans l'application du bismuth sur les plaies.

La transformation du sous-nitrate introduit par la bouche a reçu des interprétations diverses :

Bernatzik croit qu'il se produit du lactate de bismuth neutre et du chlorure de bismuth.

Dalché et Villejean font intervenir les microbes de l'intestin (colibacille en particulier), Gérard et Daunic l'acide lactique, Chassevant l'acide tartrique et l'acide citrique.

Levaditi pense qu'une intoxication par les nitrites est fort probable (production de cyanose et méthémoglobinurie).

En ce qui concerne le carbonate de bismuth (qui avait remplacé le sous-nitrate), il peut se transformer, pour Chassevant, en un milieu acide, en chlorure de bismuth soluble

et par conséquent absorbable et dangereux. Chassevant préférait le sulfure de bismuth ou le sous-nitrate suivi de l'administration d'une eau sulfureuse.

#### b) DISCUSSIONS PATHOGENIQUES DE LA STOMATITE ET DES TROUBLES RENAUX SURVENANT AU COURS DU TRAITEMENT BISMUTHE

La part importante qui revient au bismuth métal dans la genèse de la stomatite est bien établie. Ces accidents sont d'autant plus intenses que le bismuth est administré à des doses plus élevées et plus fréquentes. D'autre part, les accidents stomatiques sont fonction de l'élimination du bismuth par les émonctoires. Ainsi, l'apparition de la stomatite chez un sujet taré ou âgé doit faire penser au brightisme latent.

La réciprocité entre les troubles buccaux et les troubles des autres émonctoires est manifeste dans la majorité des cas que nous avons pu étudier.

Paul Blum, tout au début de la bismuthothérapie a attiré l'attention sur ces corrélations. Cet auteur explique les troubles rénaux observés en clinique de la façon suivante :

1° Surcroît de bismuth à éliminer par le rein (par insuffisance des autres émonctoires) ;

2° Infections secondaires du rein à la faveur de lésions ulcéreuses du tractus digestif (infection buccale, dentaire, intestinale) ;

3° Traumatisme déterminé au niveau du parenchyme rénal par la sidérose bismuthique.

*Comme dans la majorité des cas les troubles buccaux et intestinaux inaugurent la série des accidents, ils doivent représenter le signal d'alarme et commander l'examen complet du rein.*

*En résumé : les affections antérieures du rein (brightisme*

*latent) ou de l'intestin (infections) peuvent produire la stomatite — et inversement — la stomatite peut aggraver l'état du rein. Par conséquent, nous pourrions assister à un « concours d'aggravation ».*

La question de la stomatite bismuthique tout spécialement a fait l'objet de beaucoup de travaux. La plupart des auteurs expliquent les lésions inflammatoires en admettant une exaltation des microbes saprophytes habituels de la cavité buccale. Cette exaltation résulte de la rupture de « l'équilibre du milieu biologique buccal » (Lebedinski). C'est le pouvoir dit chimiotactique positif de la salive qui maintiendrait les microbes à l'état saprophytaire. C'est l'état de la bouche qui commande le nombre et la virulence des microbes. Si l'un des trois éléments : salive, microbes, muqueuse buccale est troublé, l'équilibre se rompt et l'anarchie règne.

Quel est l'agent de cette rupture ? La majorité des auteurs tendaient trop à incriminer le bismuth dans la salive et d'accorder un rôle primordial aux caries dentaires comme étant des réserves microbiennes. On sait depuis les travaux de Milian et Périn, d'Azoulay que le bismuth dans la salive n'est pas en cause, car il précipite dans la gencive. D'autre part, nous croyons avec René Vincent qu'il ne faut pas incriminer uniquement les suppurations dentaires comme cause infectieuse. Nous citons deux observations, l'une de Clément Simon et l'autre de René Vincent où l'on peut constater des lésions analogues à celle de la stomatite bismuthique ailleurs que dans la bouche.

René Vincent insiste sur les infections se propageant par voie sanguine et étant d'origine gastro-intestinale. Il a pu, en pratiquant l'hémoculture gingivale recueillir à l'état de pureté les germes dont il aurait constaté l'origine éloignée. Il est facile de comprendre que la fragilisation des tissus par le bismuth intragingival facilite l'association de la flore buccale ; l'infection de mono — devient ainsi polymicrobienne.

En ce qui concerne la transformation du bismuth en sulfure, R. Vincent et Pretet ont recherché dans le sang de la gencive des microbes susceptibles de faire sulfurer le bismuth. Ils ont cru pouvoir prouver que les streptocoques et les entérocoques sont doués du pouvoir de sulfurer le milieu à l'acétate de plomb.

Voici, en résumé, la conception pathogénique de la stomatite, d'après R. Vincent :

Par la présence dans le sang d'un sel soluble et de microbes susceptibles de produire de l'hydrogène sulfuré, en fonction de la stase, il se produit une précipitation : le sulfure de bismuth, et il n'y a aucune raison pour que la gencive soit le siège exclusif.

Deux conséquences de la précipitation en grains de bismuth :

- 1° Fragilisation du terrain ;
- 2° Exaltation de virulence déterminée par le sulfure sur le streptocoque (Achard et Hamburger).

Nous exposerons les déductions pratiques dans les conclusions.

IX

## CONDUITE A TENIR EN PRESENCE D'UN SUJET SYPHILITIQUE A TRAITER PAR LE BISMUTH

### Notions de thérapeutique prophylactique et curative

*Principe général.* — Il faut faire systématiquement la recherche de l'albuminurie. En plus, il faut savoir chercher dans l'anamnèse des facteurs de débilité rénale. En cas de doute, l'établissement d'un bilan de l'état rénal s'impose.

Si le sujet est sain au point de vue rénal et au point de vue viscéral en général, la médication bismuthée ne présente aucun danger. Il est indispensable toutefois de s'assurer du bon état de la dentition et de la cavité buccale ainsi que de l'intestin. (Voir pathogénie).

Si la muqueuse buccale est altérée sous l'influence du bismuth, il faut penser à un mal de Bright latent ou à une lésion intestinale qui entravent l'élimination du bismuth. (Voir pathogénie.)

Si une albuminurie survient au cours du traitement il faut d'abord songer à une albuminurie syphilitique, véritable réaction de Herxheimer et, dans l'affirmative, la traiter comme telle (Clément Simon).

Mais si l'on est en présence d'un rénal avant le traitement, il faut faire un bilan complet :

- 1) Rein : chercher la tuberculose, la syphilis ;
- 2) Urines : analyse qualitative : albumine, sucre. Dosage des chlorures et de l'urée et rapport azoturique (rapport de l'azote de l'urée à l'azote total. Normal : 0,86 à 0,89).

— Courbe de la quantité des urines (bocal gradué).

— Courbe de l'albumine (tube d'Esbach).

3) Sang : urée, chlorures plasmatiques.

4) Epreuves d'éliminations provoquées : bleu de méthylène, phénolsulfonephtaleïne. Constante d'Ambard.

Le Professeur Gougerot pense que si le rapport azoturique est au-dessous de 80, s'il y a azotémie à 0,75 il faut différer le traitement. Pendant ce temps, le malade doit rester alité, être soumis au régime lacté et traité comme un rénal. On peut lui donner de faibles doses d'arséniate de soude (0 gr. 002) mais toujours en surveillant les urines. Dès que le malade va mieux on fait un deuxième rapport azoturique et s'il est supérieur à 80, si l'azotémie est au-dessous de 0,75, on peut essayer de continuer le traitement bismuthique en administrant de faibles doses de sels solubles.

Si les urines diminuent de quantité et l'albuminurie augmente, il faut cesser le traitement.

A côté de ces néphrites, il faut faire une place à part à la possibilité d'un mal de Bright syphilitique, forme la plus fréquente de la syphilis rénale, que l'on rencontre chez les malades jeunes ne présentant encore que des petits signes de brightisme (crampes, céphalée, doigt mort, etc.). Ces malades sont avant tout des brightiques chez lesquels le traitement doit être particulièrement prudent.

### *Traitement de la stomatite*

*Prophylaxie.* — Dans la discussion pathogénique nous envisagerons les différents facteurs qui peuvent produire la stomatite. S'attaquer à la cause possible des accidents, constitue évidemment le traitement préventif qui s'impose. Ainsi l'état des dents et de la cavité buccale doit être mis au premier plan, de même l'état des reins et du tube digestif. Non moins important est le fait de proportionner la dose de bismuth à l'état général du malade.

*Traitement curatif.* — Si l'on se trouve en présence d'une stomatite douloureuse, il faut suspendre pendant quelque temps le traitement ou bien espacer les injections. En même temps il faut faire un traitement local. L. Fournier conseille des lavages à l'eau oxygénée et l'usage de la poudre de tartro-bismuthate de sodium.

On peut faire également des attouchements au bleu de méthylène ou bien au novarsenobenzol :

Novarsenobenzol : 0 gr. 30.

Eau distillée : 3 cmc.

Pour dissoudre, ajouter ensuite glycérine : 3 cmc.

Tamponner les ulcérations avec un bourdonnet d'ouate monté sur une allumette ou un stylet.

Smilyanitch et Azoulay recommandent la liqueur de Labarraque et le chlorate de potasse.

Pasini préfère les badigeonnages à la teinture d'iode, à l'acide chromique (4 %) ou au nitrate d'argent (0,5 p. 100). Dans une observation récente et inédite que nous citerons, la guérison d'une stomatite intense a été obtenue par injection intragingivale d'un stock-vaccin polymicrobien.

## X

### OBSERVATIONS

#### OBSERVATION DE PAUL BLUM

Madame S. H., 34 ans, vient consulter à l'Hôtel-Dieu, le 6 décembre 1929, pour une angine spécifique secondaire.

L'examen montre des plaques muqueuses vulvaires, une laryngite spécifique de la polyadénopathie cervicale, et des ganglions inguinaux. La recherche des tréponèmes à l'ultramicroscope au niveau des lésions vulvaires est positive.

Le début de la syphilis remonte au mois d'août 1921. Début par une angine avec amygdalite gauche et grosse adénopathie cervicale gauche (accident primitif).

Actuellement : céphalée, alopécie en clairière datant de quatre semaines. Poussée fébrile (temp. 38° le matin, 38°4 le soir). Pas d'albumine dans les urines, ni sucre.

7 décembre. — Nous faisons à la malade une première injection de 3 centimètres cubes de tartro-bismuthate de potassium et de sodium (trepol) intramusculaire dans la fesse.

La température, le soir est de 37°5, le lendemain matin 37°5, le soir 38°.

Le 9 décembre, 37°8.

La malade accuse une douleur vague dans la fesse. On n'observe ni liséré, ni entérite. Diminution de l'ulcération vulvaire.

Le 12 décembre, 2° piqûre de 3 centimètres cubes à la suite de laquelle les plaques muqueuses ont disparu.

Le 16 décembre, 3° piqûre.

Le 20 décembre, 4° piqûre. A ce moment apparaît un liséré

gingival à la racine des incisives, liséré bleuté visible également à leur face postérieure.

Le 23 décembre, 5<sup>e</sup> piqûre.

Le 27 décembre 1921, à la suite de la 5<sup>e</sup> piqûre, le liséré bleu ardoise à la sertissure de l'incisive médiane a augmenté.

Il n'y a ni stomatite, ni salivation.

Du côté de la joue droite, à la face interne, en regard de la dernière grosse molaire, petite tache noirâtre. Nous faisons une 6<sup>e</sup> piqûre de trépol.

Le 1<sup>er</sup> janvier 1922. — La malade, légèrement anémiée a vu la chute de ses cheveux s'arrêter, la céphalée diminuer ; la fièvre baisse.

Nous ne faisons que 2 centimètres cubes de trépol (7<sup>e</sup> piqûre).

Le 10 janvier. — Sur la langue, à la face dorsale, est apparu un gris bleu ardoise pigmentant le sommet des papilles. Vus à la loupe, les points noirs sont nettement isolés et plus abondants près du bord marginal droit. 8<sup>e</sup> piqûre de 2 centimètres cubes.

Le 13 janvier. — Liséré très net au niveau des incisives médianes.

9<sup>e</sup> piqûre de trépol (0,20) de 2 cmc.

Cette piqûre déclenche une forte stomatite. La langue est tuméfiée. Les dents y marquent leur empreinte et ses bords sont nettement érosés.

L'examen des urines, pratiqué par M. Deval, chef de laboratoire de la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, montre une albuminurie de 0 gr. 40 et la présence de cylindres granuleux.

Pas de douleurs lombaires. Pas de troubles de l'état général.

La malade est mise au régime lacto-végétarien, et nous cessons toute médication bismuthique.

Le 20 janvier, les urines contiennent encore 0 gr. 20 d'albumine et des cylindres granuleux.

Le 24, les urines contiennent 0 gr. 10 d'albumine et des cylindres granuleux.

Le 29, les urines contiennent 0 gr. 08 d'albumine et de rares cylindres granuleux et hyalins.

Le 31, les urines contiennent 0 gr. 08 d'albumine et de rares cylindres granuleux.

Le 20 février, les urines ne contiennent plus d'albumine, mais quelques rares cylindres hyalins et de nombreux éléments d'oxalate de chaux.

En mars, la malade est complètement guérie.

#### OBSERVATION DE VILLANOVA

##### *Considérations sur un cas d'intoxication par le Bi, in Annales des maladies vénériennes 1925.*

« *Histoire clinique.* — J. S., âgée de 22 ans, modiste.

Antécédents pathologiques familiaux : mère tuberculeuse.

Antécédents pathologiques personnels : trichinose ? à 15 ans; à 19 ans, accouchement dystocique avec infection puerpérale consécutive; blennorragie, il y a 2 mois, avec cystite.

Cette malade vient nous consulter le 4 août., car on l'accuse d'avoir contagionné un étudiant en médecine qui présente un chancre syphilitique de la rainure glando-préputiale.

L'exploration clinique reste complètement négative, mais le B-W de la malade est fortement positif. C'est pourquoi on lui propose le traitement mixte, néosalvarsan et Bi (Quinby). La malade ne peut déterminer l'époque de l'infection primaire, datant probablement d'un an.

Au commencement du traitement, l'état de la bouche est parfait; dans l'urine, on ne trouve pas de sucre, mais de légères traces d'albumine, sans cylindres, ni cellules rénales, causées certainement par la pyurie de la cystite. On trouve l'intégrité du cœur et des gros vaisseaux et une légère lésion du sommet pulmonaire gauche (tuberculose?)

Traitement :

8 août 1924 : néosalvarsan 0 gr. 30, Quinby 1/2 cmc. (sans réaction).

12 août 1924 : albumine 0 gr. 50.

13 août 1924 : néosalvarsan 0 gr. 5. Quinby 1/2 cmc. (sans réaction).

19 août 1924 : néosalvarsan 0 gr. 60, Quinby 2 cmc. (sans réaction), albumine 0 gramme.

22 août 1924 : Quinby 2 cmc.

24 août 1924 : albumine 0 gramme.

25 août 1924 : néosalvarsan 0 gr. 75, Quinby 2 cmc. 1/2 (sans réaction).

Le 29 août, nous allions faire une nouvelle injection de Quinby, mais la malade se plaint d'une légère douleur buccale à laquelle elle ne prête pas attention. La muqueuse buccale a bon aspect; seulement, sur la partie latérale de la langue, on observe une vésicule de la grandeur d'une tête d'épingle, complètement incolore, et, tout autour, un halo blanc d'où partent des petites ramifications. Absence complète de liséré érythémateux et bismuthique sur les gencives. Avec une prudence excessive, nous suspendons le traitement spécifique et nous recommandons des lavages abondants de la bouche avec de l'eau oxygénée, diluée à 1 p. 5.

Le 30 août, stomatite diffuse (de Milian et Périn), qui s'est développée pendant la nuit. La malade garde le lit, elle est fatiguée, les yeux enfoncés, avec sept déjections diarrhéiques, avec oligurie (800 cmc.), haleine très fétide; salivation abondante; perte complète de l'appétit; dysphagie accentuée. Dans l'exploration par la bouche entr'ouverte, on voit la langue rouge, tuméfiée, couverte d'un gros enduit saburral, avec les impressions dentaires bien dessinées. Les gencives très congestionnées présentent un liséré érythémateux, mais non bismuthique. L'exploration du reste de la cavité buccale est impossible. Adénite cervicale rampant les deux côtés du cou, très marquée et douloureuse. Abdomen déprimé. Dans les endroits où l'on a pratiqué les injections, on ne sent à la palpation aucune nodosité. Absence complète de symptômes

nerveux. Température : 37°9. Traitement : diète hydrique ; limonades, lavages de la bouche à l'eau oxygénée diluée. Etant donné la réaction qu'ils produisent, nous nous abstenons d'user comme topiques le néosalvarsan et le bleu de méthylène.

Le 31 août, la stomatite augmente, ainsi que l'adénite qui est parfaitement apparente et visible; la diarrhée continue ainsi que la temp. à 37°5. Albumine, 1 gr.; quelques cellules rénales.

Les 1 et 2 septembre, la malade présente le même aspect. Le 3 septembre, très mauvais état général, léger trismus, l'oligurie augmente considérablement (250 cmc.) et l'albumine monte à 2 grammes; dans le sédiment urinaire, on voit des cellules épithéliales de la vessie, des cellules urétéropyéliques, des tubuli rénaux, des cylindres (néphrite tubulaire) ; de plus, six selles dysentériques. En présence d'un cas aussi grave d'intoxication, nous administrons de la néphrine à hautes doses par la voie buccale, et faisons des attouchements avec une solution de néosalvarsan dans l'eau distillée à 1,50 pour 100 dans des petits foyers de la bouche.

Le 4 septembre, la malade est un peu améliorée. Urine, 400 gr. Albumine, 1 gr. 50. Température, 37°6. Le néosalvarsan a été un peu douloureux, mais la stomatite s'est sans doute améliorée, encore que ce soit de bien peu. Tout vestige de trismus a disparu. On suit le même traitement.

Les 5, 6, 7 septembre, elle continue à aller un peu mieux ; la température oscille autour de 37°5, la diarrhée a diminué (2 ou 3 selles journalières), la quantité d'urine a augmenté (400-500 cmc.), l'albuminurie et la cylindrurie persistent; impossibilité d'examiner complètement la bouche.

Le 8 septembre, l'exploration de la cavité buccale, encore que difficile, est déjà possible. Toute la muqueuse est rouge et œdémateuse ; au niveau des deux dernières molaires, on voit des deux côtés, mais davantage du côté gauche, deux vastes ulcérations sur la muqueuse des joues, de couleur noire, peu profondes, couvertes d'en enduit blanchâtre, d'aspect diphtéroïde, et aussi de petites taches, de couleur grisâtre, distribuées irrégulièrement sur la muqueuse. Sur les

gencives se dessine un liséré bismuthique discret. La langue très tuméfiée présente à sa base et sur les faces latérales, des taches grisâtres très foncées, qui dans sa partie postérieure apparaissent ulcérées et couvertes aussi d'un enduit d'aspect diphthéroïde. La dysphagie a diminué beaucoup ; l'adénite se trouve en voie de résolution ; la diarrhée a disparu, la quantité d'urine a augmenté (730 cmc.)

Traitement : Nous remplaçons le néosalvarsan par le b'eu de méthylène à 2 %. Depuis 2 jours, la malade prend quelques purées.

Le 9 septembre, amélioration notable ; bon état général, température 37°, urines 830 cmc. ; albumine, 0 gr. 50 ; peu de cylindrurie et de cellules rénales. La malade se lève et elle a bon appétit. Une petite transgression de régime occasionne de la diarrhée, mais elle cède en 24 heures. L'haleine est toujours fétide.

Les 10, 11, 12 septembre, la malade continue à aller mieux.

Le 13 septembre, l'adénite a disparu ; la température est à 36°3, urine, 1.200 cmc., traces d'albumine, cellules rénales très rares. La malade tolère très bien les aliments (régime) et commence à augmenter de poids. L'état de la bouche est très satisfaisant ; le liséré bismuthique s'est accentué, la langue reste encore tuméfiée, mais les ulcérations de la base sont presque cicatrisées ; les dépôts de Bi persistent encore ; la muqueuse des joues est très améliorée et les ulcérations voisines des dernières molaires sont en voie de franche réparation. Presque tous les malaises subjectifs ont disparu. L'haleine continue à être fétide, mais un peu moins.

Le 17 septembre, l'haleine est toujours fétide, mais les altérations d'urine et les lésions buccales sont très améliorées ; céphalée journalière. Suppression des attouchements avec la solution de bleu de méthylène ; lavages de la bouche avec de l'eau oxygénée et du borate de soude.

Le 22 septembre, urine 1.300 cmc., albumine presque disparu ; cellules rénales très rares ; la céphalée continue et l'haleine est toujours fétide. Les ulcérations buccales sont complètement cicatrisées, mais les dépôts de Bi persistent encore.

Le 24 septembre, la malade part à la campagne.

Le 3 octobre, l'albumine n'est presque plus décelable par les acides forts, et tout est rentré dans l'ordre ; seuls persistent le liséré bismuthique et les dépôts du métal. »

L'auteur conclut de la façon suivante :

« Quoique ce cas soit le premier qui, parmi tous les malades que nous avons soignés ait présenté des phénomènes toxiques aussi graves, nous croyons qu'il est suffisamment démonstratif pour nous faire douter de l'innocuité du Bi chez l'homme; et quoique nous croyons encore à sa petite toxicité comparée à celle du Hg, nous nous abstenons de l'employer, tout au moins, nous le donnerons avec la plus grande prudence toutes les fois que la bouche, les reins ou l'intestin accusent la plus légère altération, sans attendre le liséré bismuthique qui se présente chez tous les malades. »

#### OBSERVATION DE LOUIS RAMOND ET LAPORTE

Madame L..., entra dans le service le 11 septembre 1925, rein. La malade présentait tous les petits signes du mal de avec signes gastro-intestinaux, qui attirèrent l'attention sur le Bright : doigt mort, crampes dans les mollets, céphalée survenant surtout la nuit, urines peu abondantes contenant des traces d'albumine.

Du côté de l'appareil cardio-vasculaire, on notait un deuxième bruit clangoreux à l'auscultation ; tension maximum 20, minimum 9 (au Vaquez), un pouls à 90, une urée sanguine s'élevant à 0,86.

L'étude des antécédents personnels ne donna pas l'explication de ce mal de Bright. Cependant, le médecin traitant nous apprit que le mari de la malade était mort paralytique général.

On essaya donc un traitement anti-syphilitique prudent. On injecta à la malade 3 c.c. de Quinby.

Au bout de 24 heures, la malade se plaignit de la sialorrhée et de la gêne de la déglutition.

En 36 heures, se développa une stomatite intense, bien que

la malade présentât, lors de sa rentrée à l'hôpital, une dentition en parfait état.

Malgré tous les soins donnés, la stomatite devint en huit jours considérable et la cavité buccale ne forma plus qu'une vaste ulcération horriblement fétide.

De plus, on constate une diarrhée abondante, des vomissements, un état général de plus en plus grave. L'urée sanguine s'éleva progressivement en dix jours d'un gramme 80 à 3 gr. 30, et la malade présentant le tableau clinique de l'urémie, ne tarda pas à succomber.

*Exemple de néphrite bismuthique, affection occasionnée par le Bismuth et déterminée par une infection.*

*L'importance du traitement stomatologique.*

#### OBSERVATION DE L. BORY

*(Réunion dermatologique de Strasbourg. Bull. de la Soc. de derm. et de syphilig. N° 7, juillet 1930, p. 1041).*

« ... il n'y eut pas à proprement parler de stomatite due au médicament; cependant, une fistule dentaire sur l'une des molaires inférieures, que j'avais déjà conseillé de faire enlever antérieurement, entretenait un foyer de suppuration permanent, qui fut à mon avis l'origine, la cause véritable de la complication rénale ; sa suppression immédiate entraîna la guérison des phénomènes constatés : grande faiblesse générale, asthénie, pâleur, amaigrissement rapide ; maux de reins, urine rare, forte albuminurie, bouffissure de la face et œdème malléolaire, fièvre. Mais il y avait eu autre chose pour déclencher la complication, la localisation rénale de l'infection; car celle-ci était ancienne et d'autres injections de bismuth liposoluble (utilisé au cours de cette série et de quelques autres) n'avaient pas donné lieu aux troubles rénaux; l'injection déchainante, la cinquième de cette série, avait été suivie d'une quinte de toux marquant le passage de quelques gouttes du liquide huileux dans la circulation, et par conséquent, la résorption massive d'une assez grosse

quantité de toxique. Quelques heures après, étaient apparus les phénomènes classiques de la grippe bismuthique, sans albuminurie; ils avaient à peu près disparu au septième jour, sauf l'asthénie, lorsque les signes de néphrite commencèrent à se manifester. »

*Observations ayant trait à la pathogénie de la stomatite bismuthique. Les suppurations dentaires ne sont pas la seule cause infectieuse.*

#### OBSERVATION DE CLÉMENT SIMON

*à la Société de Dermato-Syphiligraphie le 12 janvier 1933.*

Cervico-vaginite ulcéro-membraneuse bismuthique chez une malade présentant, par ailleurs, une stomatite bismuthique. Les lésions sont absolument comparables à celles de la bouche.

#### OBSERVATION DE RENÉ VINCENT ET CHAUCHARD

Chez une malade intolérante au Mercure et à l'Arsenic, nous assistons à l'éclosion d'une stomatite dès les premières injections de Quinby. En plus métrorragie et lésions ulcéreuses et pigmentées sur le col de la paroi vaginale en contact tout à fait semblables à celles de la muqueuse buccale.

#### OBSERVATION DE R. VINCENT ET H. PRÉTET

Un jeune chien, fox-terrier bâtard, en parfaite santé, sans tares bucco-dentaires, reçoit chaque jour 3 cmc de Quinby par voie intramusculaire pendant 10 jours, mais il est soumis à un régime strictement végétarien. Le Bismuth est admirablement toléré. L'animal ne présente aucun trouble.

L'alimentation est alors changée, et le chien reçoit une assez forte ration quotidienne de viande. Les injections sont continuées. En 48 heures, apparaissent des phénomènes marqués d'intolérance.

Par ordre d'apparition : diarrhée profuse, hémorragies intestinales, prostation. Après 24 heures environ, sur les gencives, la face interne des joues, de larges ulcérations saignantes présentant la pigmentation caractéristique bismuthique : salivation, fétidité, alimentation impossible.

*Observation inédite (1934)*

*(due à l'obligeance du docteur Paul Viard)*

*Un nouveau traitement de la stomatite bismuthique*

Femme âgée de 40 ans, soumise au traitement anti-syphilitique par le bismuth. Après la huitième injection de Quinby apparition d'une stomatite bismuthique typique. Examen bactériologique : flore microbienne banale de la bouche avec très peu de spirochètes de Vincent.

On institue un traitement local à la Besredka : vaccination intra-gingivale avec un stock-vaccin polymicrobien, à l'exclusion de tout autre traitement local.

Après trois injections de 1/4 cmc. de ce vaccin, la stomatite guérit (en dix jours).

## XI

### CONCLUSIONS

L'insuffisance rénale (brightisme latent) semble jouer un rôle important parmi les causes des stomatites bismuthiques.

En effet, le rein figure au premier rang des émonctoires du bismuth contenu dans l'organisme.

La fragilité du tissu rénal, la fréquence avec laquelle on pourra mettre en évidence la sclérose même discrète du rein (notion de polysclérose chez l'individu âgé, mal de Bright syphilitique du jeune, etc.), incitent à attribuer un rôle primordial au brightisme latent dans la pathogénie des stomatites.

Ainsi la notion de brightisme latent vient s'ajouter aux causes qu'il est classique de décrire : précipitation du bismuth venant fragiliser les tissus ; infection due aux microbes de la flore buccale, aux suppurations dentaires, à celles de foyers éloignés.

Cette stomatite d'origine rénale, une fois installée, peut secondairement venir aggraver l'état du rein.

Enfin, cette notion du brightisme latent à l'origine de certaines stomatites comporte une sanction à la fois prophylactique et thérapeutique.

A côté des précautions habituelles qui précèdent l'institution d'un traitement bismuthique :

- Bilan viscéral ;
- Examen de la bouche, des dents, et du tube diges-

tif en général pour éviter toute cause d'infection ou d'intoxication ;

— Détermination de la dose de Bi, en proportion de la tolérance propre à chaque malade ;  
il apparaît prudent de faire un bilan complet du rein, et d'exercer une surveillance constante de celui-ci au cours du traitement :

— Recherche de l'albuminurie, de la cylindrurie; les épreuves d'élimination provoquée : bleu de méthylène, phénolsulfonephthaléine, afin de pouvoir instituer un traitement hygiéno-diététique convenable, au moindre doute d'insuffisance rénale.

Vu : *Le Président de Thèse,*  
GOUGEROT

Vu : *Le Doyen,*  
ROUSSY

Vu et permis d'imprimer :  
*Le Recteur de l'Académie de Paris:*  
CHARLÉTY.

## BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN et DESTOUCHES. — Un cas mortel d'intoxication bismuthique par stomatite et néphrite azotémique aiguë. (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1927, p. 199. N° 5).
- AZOULAY. — Stomatite bismuthique. (Presse Médicale, 15.1.1922 et 15.2.1922).
- BALZER. — Expériences sur la toxicité du Bi. (C. R. de la Soc. Biol., Paris, 1889, I. 537).
- BECK. — Zur Verhütung der Wismuth-Vergiftung. (Zentralblatt f. Chir., Leipzig, 1910. XXXVII, p. 601).  
— Toxic effects from bismuth subnitrate with reports of cases of death. (New-York Mg. 1909. XXXIX. 16-22).
- BENSAUDE et AGASSE-LAFONT. — Intoxication par le sous-nitrate de Bi, administré à l'intérieur. (Arch. des mal. de l'app. dig. Paris, 1909, III. 13-34).
- BLUM (Paul). — Intoxication bismuthique et albuminurie (discussion pathogénique). (in Paris Médical, 29 juillet 1922).
- BLUM (Paul). — Le rein dans le traitement de la syphilis. (Ann. des mal. vén. Décembre 1931. p. 881-906).
- BLUM (Léon). — C. R. Soc. de Biol. 1923. 88. p. 461.
- BORY (Louis). — Néphrite bismuthique d'origine dentaire. (Bull. de la Soc. de dermat. et de syph. N° 7, juillet 1930, p. 1036).
- BORY (Louis). — La néphrite bismuthique. (Paris Médical, 7 mars 1931, p. 221).

- CHASSEVANT. — Recherches expérimentales sur le Bi. (Bull. Méd. de Paris, 19 juillet 1910).
- DALCHÉ. — Accidents d'intoxications consécutifs à un pansement au sous-nitrate de Bi. (Ann. d'Hygiène, Paris, 1886, XVI, 358-360).
- DALCHÉ et VILLEJEAN. — Recherches expérimentales sur la toxicité du Bi. (Arch. gén. de Méd. Paris, 1887, II. 129-141. — Bulletin de thérapeutique, Paris 1888, CXV. 404-448).
- DANULESGU. — Un cas d'intoxication grave par le carbonate de Bi. (Arch. de l'app. dig. Paris, 1919-1920. X. 684).
- DAVID et KAUFFMANN. — Bismuth poisoning. (J. Ann. M. ass. Chicago, 1909. II. 1035).
- DELAGE. — Troubles rénaux au cours de l'intoxication par les sels de Bi. (Th. de Paris, 1922).
- DREYFUS J. — L'intoxication bismuthique chez les syphilitiques rénaux. (Th. de Paris, 1926).
- DASSEN et J.-C. REY. — Intoxicacion aguda por el bismutho (Estomatitis gangrenosa, purpura, nefritis aguda). (Semana Med. 2. 1152-1157, 9 octobre 1930).
- DUCREY. — Policlinico 1922, 29, p. 473.
- DIETEL. — Über die Nierenschädigung durch Wismuth. (Dermatol. Wochenschr. 1926, N° 44, p. 1608).
- EHRlich et KERNER. — Berichte der deutsch chem. Gesellsch. 1913. 46, p. 3569.
- EGGENBERGER. — Wismuth Vergiftung durch Injektion Behandlung nach Beck. (Zentralblott f. Chir. Leipzig, 1908. XXXI. 1537).
- EMERY, RASIS et MORIN. — Les accidents de la médication bism. (Bull. soc. fr. dermat. et syph. Réunion dermat. de Strasbourg. XXXVII. p. 1048, juillet 1930).
- FOURNIER et GUÉNOT. — Traitement de la syphilis par les sels de Bi. (Bull. de la Soc. de dermat., Paris, 1921, nov.).

Fournier et Guenot. — Stomatite bismuthique. (Soc. fr. de Dermat. 12-1-1922, et Annales de l'Institut Pasteur, 1922, 36, p. 14).

Galliot. — Mort par néphrite bismuthique au cours d'un traitement bismuthé. (Soc. de dermat., 10 mars 1927).

Galliot. — Statistique des incidents de la médic. bism. à propos de 10.000 injections de Bi liposuble. (Bull. Soc. fr. de dermat. et de syph., 17 mai 1934, p. 775).

Gaté et Montlaur. — Oligurie bism. aiguë et curable. (Bull. de la soc. de derm. et de syph. N° 7, juillet 1930, p. 1036).

Gougerot H. — Généralités sur le traitement de la syphilis. (Monde Médical, 1. Déc. 1932, p. 994).

Gougerot H. — Le traitement de la syphilis en clientèle.

Héret. — Monographie du sous-nitrate de Bi. (Thèse de Paris 1890).

Jeanselme et Collab. — Soc. fr. de derm. et syph. 1922, 29, p. 16.

Lewin. — Nebenwirkung der Arzneimittel 1898.

Lebedinsky. — Les gingivo-stomatites et le polymicrobisme buccal. (Th. de Paris, 1898).

Levy-Bing. — Stomatite bismuthique. (Soc. fr. de Dermat., 2 janvier 1922).

Levaditi. — Le Bi dans le traitement de la syphilis. (Masson 1924).

Lichtenberg W. — Über die Nierenschädigung durch Wis-muth. (Dermatol. Wochenschr. 1926, n° 22, p. 747).

Matine. — Un cas d'intoxication mortelle après application d'une pâte de Bi sur une brûlure. (Semaine médicale, 1905, n° 12, p. 137).

Milian et Périn. — Stomatite bismuthique. (Soc. de Derm.,





